

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

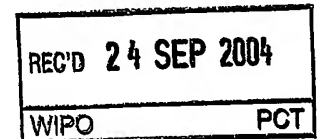
04. 8. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 9 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 9 3 2 4 2
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 2 9 3 2 4 2]



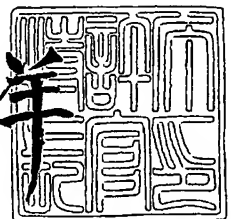
出 願 人 学校法人東京理科大学
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 1 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 N20030001
【提出日】 平成15年 7月 9日
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県守谷市けやき台 3-5-17
 【氏名】 長崎 幸夫
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区西竹之丸 85-1-214
 【氏名】 高橋 唯仁
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都中野区上鷺宮 5-17-22
 【氏名】 片岡 一則
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横須賀市浦郷町 1-34
 【氏名】 山田 嘉明
【特許出願人】
 【住所又は居所】 茨城県守谷市けやき台 3-5-17
 【氏名又は名称】 長崎 幸夫
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

多孔質粒子と重合体との複合体を含んでなる組成物であって、その孔中に物質を吸着担持していることを特徴とする組成物

【請求項 2】

請求項 1 の重合体が水溶性高分子セグメントをベースにするものであり、そして水溶性高分子の一つの末端に前記多孔質粒子と結合または相互作用する官能基または官能基を有する側鎖に持つポリマーセグメントを有しており、そして複合体が該官能基と多孔質粒子との結合または配位を介して形成されていることを特徴とする組成物

【請求項 3】

水溶性高分子がポリエチレングリコール (PEG) である請求項 2 記載の組成物

【請求項 4】

多孔質粒子がシリカ、クレイ、ゼオライトから選ばれる請求項 1-3 記載の組成物

【請求項 5】

多孔質粒子と結合または相互作用するものがイオン、水素結合、共有結合あるいは疎水性結合である官能基または官能基を有する側鎖に持つポリマーセグメントである請求項 1-4 に記載の組成物

【請求項 6】

多孔質粒子中に担持されている物質が蛍光を発光する化合物である請求項 1-5 に記載の組成物

【請求項 7】

多孔質粒子中に担持されている物質が生理活性を有する物質である請求項 1-5 に記載の組成物

【請求項 8】

多孔質粒子中に担持されている物質が香料または化粧品である請求項 1-5 に記載の組成物

【請求項 9】

多孔質粒子中に担持されている物質が磁性を有する物質である請求項 1-5 に記載の組成物

【請求項 10】

多孔質粒子中に担持されている物質が色素を有する物質である請求項 1-5 に記載の組成物

【請求項 11】

担持させた生理活性物質が徐々にリリースされることによる生理活性物質除法粒子としての請求項 7 に記載の組成物

【請求項 12】

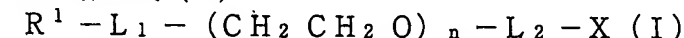
担持させた生理活性物質が pH や温度、磁場などの外部環境に応答してリリースされることを性質とする請求項 7 に記載の組成物

【請求項 13】

水中、体内、気体中、固体中で有害成分を吸着除去させる請求項 1-5 に記載の組成物

【請求項 14】

重合体が式 (I)

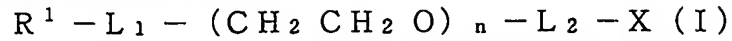


(上式中、 L_1 、 L_2 は原子価結合またはリンカーを表し、 R^1 は水素、メチル基、アルデヒド基、アミノ基、カルボキシル基、マレイミド基、p-トルエンスルホニル基、ビニルスルホニル基であり、 n は 2~20、000 の正数を表す。また、 X は多孔粒子に配位するポリカチオン、ポリアニオン、疎水性ポリマーセグメント、水素結合性ポリマーセグメントから選ばれる。)

で表される請求項 1~12 のいずれかに記載の組成物

【請求項 15】

重合体が式 (I)



(上式中、 L_1 、 L_2 は原子価結合またはリンカーを表し、 R^1 は水素、メチル基、アルデヒド基、アミノ基、カルボキシ基、マレイミド基、p-トルエンスルホン基、ビニルスルホン基であり、 n は 2 ~ 20, 000 の正数を表す。また、 X は多孔粒子に結合または配位するメルカプト基、オリゴアミノ基、オリゴカルボキシ基、シラノール基、シアノ基から選ばれる。)

で表される請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の組成物

【書類名】明細書

【発明の名称】多孔質微粒子と重合体との複合体

【発明の詳細な説明】

【発明の属する分野】

【0001】

本発明は、多孔性超微粒子・重合体の複合体による化合物分散安定化、生理活性物質徐放や吸着のために用いるシステムに組み込むための複合体を含んでなる組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

シリカやクレイなどの多孔体微粒子は様々な化合物をその孔内へ担持することが可能であり吸着剤などに応用されてきている。さらに最近では生理活性物質を担持させ、薬物徐放システムとしての利用も検討されている。

【非特許文献1】Fujii, T.; Ishii, A.; Takusagawa, N.; Anpo, M. Fluorescence spectra and chemical species of fluorescein molecules adsorbed on a calcinated porous Vycor glass. Research on Chemical Intermediates (1992), 17 (1), 1-14.

【非特許文献2】(Krysztafkiewicz, Andrzej; Binkowski, Slawomir; Jesionowski, Teofil. Adsorption of dyes on a silica surface. Applied Surface Science (2002), 199 (1-4), 31-39.

【非特許文献3】Fang, Ming; Grant, Patrick S.; McShane, Michael J.; Sukhorukov, Gleb B.; Golub, Vladimir O.; Lvov, Yuri M. Magnetic bio/nanoreactor With multilayer shells of glucose oxidase and inorganic nanoparticles. Langmuir (2002), 18 (16), 6338-6344.

【非特許文献4】Cherkaoui, I.; Monticone, V.; Vaution, C.; Treiner, C. Surface modification of silica particles by a cationic surfactant: adsolubilization of steroids from aqueous solutions. International Journal of Pharmaceutics (1998), 176 (1), 111-120.

【非特許文献5】Goto, H.; ISobe, T.; Senna, M. Controlled dissolution of phenytoin by hybridizing with silica nanoparticles. Journal of Nanoparticle Research (1999), 1 (2), 205-213.

【非特許文献6】Lech, Stanley, Chewable soft gelatin-encapsulated pharmaceutical adsorbates. U. S. (2000), 5pp. CODEN:USXXAM US 6027746 A 20000222 CAN 132:156874

【非特許文献7】Canefe, Kandemir; Bayel, Demet; Unver, E. Levent. In vitro adsorption study of drugs by various excipients. Acta

Pharmaceutica Turcica (1998), 40 (3), 103-119.

【非特許文献8】Malmsten, Martin. Ellipsometry and TIRF studies of adsorption processes in parenteral drug delivery. Interface Science (1997), 5 (2/3), 159-167.

【非特許文献9】Rupprecht, H.; Biersack, M. J. Effect of pore structure of silica on the availability of drugs. Pharmazeutische Industrie (1974), 36 (4), 260-3.

【非特許文献10】Levy H; Dasgupta A; Lin A; Blackwell W; Mosley A M; Okarma T Adsorption of charged non-albumin bound drugs by amorphous silica. JOURNAL OF TOXICOLOGY . CLINICAL TOXICOLOGY (1995), 33 (5), 457-62.

【特許文献1】Anderson, Mark T, ; Budd, Kenton D, ; Marabella, Charles P. ; Nigatu, Tadesse G . Controlled release particles with inorganic matrix. U. S. Pat. Appl. Publ. (2003), 14pp., Cont. -in-part of U. S. Ser. No. 838, 854, abandoned. CODEN:USXXCO US 2003031694

【特許文献2】Fischer, Gina; Bar-Shalom, Daniel; Slot, Lillian; Lademann, Anne-Marie; Jensen, Christine. Controlled release pharmaceutical compositions containing polymers. PCT Int. Appl. (2003), 105pp. CODEN:PIXXD2 WO 0324429 A1 20030327 CAN 138:276256 AN2003:242149 CAPLUS しかしながら担持させた機能物質を水などの液体中で利用する場合、多孔体粒子の分散安定性が悪いことに問題があった。特に血清などの生体環境下ではこのような問題によって実用化が極めて難しいのが現状である。

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は様々な機能性物質を多孔体粒子に担持させ、その媒体中での高い分散安定化を達成させることにより、高性能な薬物送達システム用担体を創出するだけでなく、同発明を利用して環境汚染対策とした抗菌剤のリリース、農業用農薬リリース、コレステロールなどの吸着剤、蛍光体や色素、磁性体を担持させた高機能分散体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らはポリエチレングリコール（以下PEGともいう）セグメントをベースにする重合体の片末端にシラノールやメルカプト基、アミノ基、オリゴアミノ基さらには疎水性やポリイオンセグメントを有するブロックやグラフト共重合体が多孔質粒子と複合体を形成し、様々な媒体中で極めて安定に分散安定化することを見いだした。

従って、本発明によれば、生理活性物質を極めて安定に多孔体ナノ粒子に担持させ、薬物徐放担体として利用するだけでなく、重合体を最適化することにより、pHや温度などで変化せしめ、薬物徐放速度を制御することが可能となる高性能薬物徐放システム用担体となりうる。さらに本発明はたとえばパルプ工業、アルミ延伸工業や水性潤滑油など、水を大量に利用する産業において、抗菌剤等のコントロールリリースを可能にする新しい

複合体となる。

また、有機、無機、半導体等の発光体や色素等を担持させることによる新しい高分散システムや香料のリリース等にも利用しうる材料を供給できる。

分散安定化させた多孔粒子は口径によってコレステロールや胆汁酸の吸着等にも利用できる複合体である。

本発明の特徴は多孔粒子の表面特性を利用し、PEG誘導体の末端に導入した官能基あるいはポリマーセグメントを効果的に多孔体表面に共有結合、イオン結合あるいは水素結合などの相互作用によって担持させ、PEGセグメントを粒子表層にブラシ上に担持させることによって高分散性を導入させるため、高イオン強度などの厳しい条件下でも分散安定性を維持することができる。

【発明の効果】

【0005】

本発明により生理活性物質や色素、発光体などのこれまで容易に分散安定化できなかった化合物を容易に多孔質粒子内に担持させて複合体により分散安定化することができる。この発明では薬物や抗菌剤の放出、色素、発光体の分散材料だけでなく、コレステロール等の体内有害物質の吸着剤としても利用可能である。

【発明の好適な様態】

【0006】

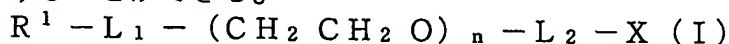
以下、本発明を特定するのに使用した用語について具体的に説明しながら、本発明の内容をより明瞭にする。

複合体を調製する多孔粒子は物質を内包できれば様々なものが利用できるが、クレイ、シリカ、ゼオライトのようなものが挙げられる。粒子の平均粒径は任意であるが、目的によって0.1nm~10mm、好ましくは0.5nm~10μm、さらに好ましくは1nm~3μmの範囲にある。

多孔体の孔に内包する物質は基本的に孔の径より小さいものであれば何でもよいが、抗菌剤、抗カビ剤、香料、生理活性物質、蛍光体、半導体量子ドット、色素、磁性体、酸化チタン、タンパク質、酵素、抗体、核酸、ペプチド核酸などが挙げられる。担持する量は目的によって異なるが、0.00001wt%~80wt%、好ましくは0.1wt%~30wt%、より好ましくは1wt%~10wt%の範囲にある。

以上のような固形物質は重合体との複合体として提供される。本発明の目的に沿う重合体は、PEGセグメントをベース（もしくは主要部）にするものである。ベースにするとは、PEGセグメントが固体物質表面上に十分な親媒性を付与し、表面への非特異吸着や凝集沈殿を回避できるように作用する状態にあることを意味する。別の観点からは、重合体の1分子中にエチレンオキシドの反復単位を3以上好ましくは5以上、特に好ましくは10以上有することをPEGセグメントをベースにすると称している。

PEGの片末端には多孔性微粒子に非共有結合的（たとえばイオン結合、水素結合、疎水性相互作用等であるいは吸着を含む）あるいは共有結合的に結合する官能基を有する。個々にいう官能基は一分子中に一つから数百個あり、その形態によって最適値が異なる。従って、かような官能基としては限定されるものではないが、メルカプト基（-SH）、シラノール基（-Si(OH)₃）、1, 2及び3級アミノ基（-NH₂、=NH、=N-）、カルボキシル基（-COOH）、水酸基（-OH）等が挙げられる。末端に3級アミノ基を複数有する重合体の代表例としては下式（I）で表されるものを挙げることができる。



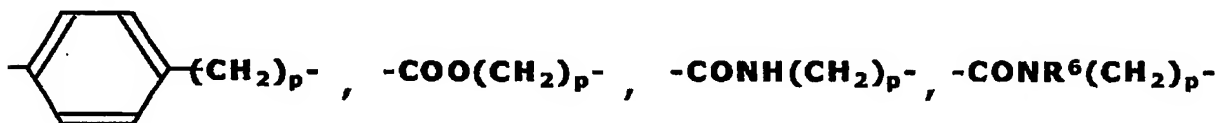
（上式中、L₁、L₂は原子価結合またはリンカーを表し、R¹は水素、メチル基、アルデヒド基、アミノ基、カルボキシル基、マレイミド基、p-トルエンスルホニル基、ビニルスルホニル基であり、nは2~20、000の正数を表す。



Xは

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は独立して水素あるいは低級アルキル基を表し、mは1～2, 000の正数を表す。また、 L_3 は

から選ばれ、ここでpは0～10の正数を表し、 R^6 はヘテロ原子を含んでもよい低級アルキル基を表す。



これらの重合体はたとえばY. Nagasaki et al., Macromol, Chem. Rapid Commun. 1997, 18, 927に記載の方法あるいは、特願2003-49000に従って製造することができる。

PEGは、その分子の一つの末端に一定の官能基を有していても良い。この官能基は、非共有結合的（たとえばイオン結合、水素結合、疎水性相互作用等）に特異的結合対を形成する構成員の1員たる物質に対するもう一方の1員に共有結合しうるものである。たとえば、ポリ（もしくはオリゴ）ヌクレオチド、ペプチド核酸、タンパク質、糖、ホルモン等を意図しており、特異的結合対としては、抗原と抗体との対、ビオチンとアビジンとの対、糖とレクチンとの対、ホルモンもしくはシグナル伝達物質等対応する受容体タンパク質との対、酵素とその基質もしくは阻害剤との対、及び一定ヌクレオチド配列からなる核酸断片と該配列剤とのスチリンジェントな条件下でハイブリッドを形成する核酸断片との対の利用を意図している。従って該官能基には、タンパク質、等、ヌクレオチド中の官能基、たとえばアミノ基、カルボキシル基、メルカプト基、水酸基等と共有結合を形成しうる基であればよく、限定されるものではないが、アルデヒド基、マレイミド基、アミノ基、カルボキシル基、p-トルエンスルホニル基等であることができる。

本発明の複合体の形成は、重合体を溶解しうる媒体、たとえば水、テトラヒドロフラン、低級アルカノール、超臨界二酸化炭素、芳香族炭化水素中で溶媒が液体状態を維持しうる温度において、多孔質粒子を複合体が形成するのに十分な時間接触させればよい。

通常重合体は、重量比で多孔体粒子の1/100～10,000倍量、好ましくは1/10倍から1000倍、さらに好ましくは1倍から200倍量接触させるのがよい。このようにして調製した複合体中の多孔部分に物質を担持させる方法としては、二通りある。一つ目は上述のようにして調製した複合体と担持物質を水や他の媒体中で接触させる方法である。もう一方は上述の多孔質粒子-重合体複合体を調製する時に同時に接触させる方法である。いずれの方法でも担持物質は複合体の1/100～10,000倍量、好ましくは1/10倍から1000倍、さらに好ましくは1倍から200倍量接触させるのがよい。

このような使用形態の概念図を図1に示す。

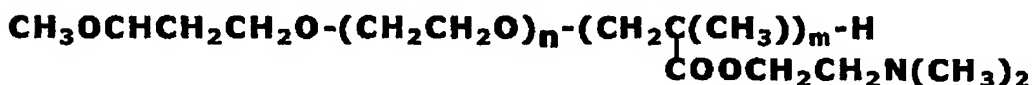
【実施例】

【0007】

以下、特定の例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1：シリカ粒子複合体の製造方法

この実施例では使用重合体（PEG/PAMA）



（上述のY. Nagasaki et al., Macromol, Chem. Rapid Commun. 1997, 18, 927に記載の方法に従って得られた。PEG Mn=4,000 g/mol、PAMA（ポリメタクリル酸（2-N, N-ジメチルアミ

ノエチル)) Mn=2, 000) を分散安定剤として用い、シリカ粒子を安定化した。

フィルターを通したコロイダルシリカ溶液 (日産化学工業株式会社、スノーテックス S (コロイダルシリカ) 粒径 17 nm) 150 μ L (シリカ粒子 41.5 mg 含有) に 9.85 ml のリン酸バッファー (pH=7.4) を加え、全量を 10 ml として、30 分間超音波をあてたものに、PEG/AMA のブロックポリマー (4000/2000) を 200 mg をリン酸バッファー 10 ml に溶解させたものを加え、Uv-vis スペクトルにより、その透過率の変化を調べた結果、ほぼ完全に透明であった。

このようにして調製した複合体の安定性をイオン強度を変化させて評価した。その結果を図 2. 示す。ブロックポリマーを加えない系ではイオン強度を増加させると容易に凝集沈殿し、白濁するのに対し、ブロックポリマー混合系では極めて高い塩強度でも全く透明を保っていた

動的光散乱 (DLS) 測定によって測定した粒径は 70 nm であった。

実施例 2: クレイ粒子複合体の製造方法

実施例 1 のシリカをクレイ粒子 (Laporte Industries LTD, Laponite XLG- (F), 5 mg) に代えた以外は同様の方法で複合体を調製した。このようにして調製した複合体の安定性をイオン強度を変化させて評価した。PEG/PAMA 複合化粒子ではシリカと同様極めて安定分散の粒子が調製された。DLS 測定によって測定した粒径は 140 nm であった。

実施例 3: シリカ複合体に対するグルセオフルビン (GF) の担持

実施例 1 で調製した複合体に抗真菌剤としてグルセオフルビンを担持させた。グルセオフルビン (GF) 5 mg をアセトンに溶かし、シリカ粒子 (40 mg) のリン酸緩衝液中に加え、シリカ粒子の中に GF を取り込ませる。その後、PEG/pAMA のブロックポリマー 200 mg を加え、攪拌して複合体を調製した。蛍光による測定結果、3% の GF が複合体に取り込まれた。

実施例 4: クレイ複合体に対するピレンの担持

リン酸バッファー (10 mM, pH 7.4; Na₂HPO₄ · 12H₂O, 2.865 g/l; NaH₂PO₄ · 2H₂O, 0.3129/l) 10 mL 中に

クレイ 100 mg 及び PEG/PAMA 200 mg 及びピレンのアセトン溶液 (1 mg ~ 8 mg / 1 mL) を加え、1 時間室温遮光下で攪拌した。調製した溶液を透析により未吸着ピレンを除き、蛍光測定した。図 3 に示すように、蛍光強度が徐々に増加し、6% を超えたところでエキシマーの吸収が増加することから孔内に濃縮されていることがわかる。このようにクレイに対する蛍光体の安定担持が達成された。

実施例 5: クレイ複合体に対する半導体蛍光粒子の担持

クロロホルム 10 mL 中にクレイ 10 mg、CdSe 量子ドット 0.13 ml (20 · mol/ml)、PEG/PAMA 200 mg (5000/2000) を加え、2 時間よく攪拌し、クロロホルムを留去させた。ここにリン酸バッファー 10 mL を加え、蛍光測定を行った。クレイに担持させた CdSe 粒子はリン酸バッファー中で殆ど発光しないものの、PEG/PAMA で安定化した CdSe-クレイは強い発光を示した (図 4)

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】 多孔微粒子への重合体の吸着分散安定化の概念図

【図 2】 シリカ粒子と PEG/PAMA ブロック共重合体との複合体のイオン強度に対する分散安定化効果、▲黒四角▼プロットはシリカ粒子のみを示し、●は複合体の水溶液の透過率を示す。シリカ粒子のみではイオン強度が上昇するにつれて透過率が低下し、凝集沈殿してしまうのに対し、本発明の複合体では全く凝集沈殿せず、安定に分散している。

【図 3】 クレイ粒子と PEG/PAMA ブロック共重合体との複合体へのピレン分子の吸着特性、ピレンをクレイに対して 1-8 wt % 加えると、モノマー蛍光強度が増加するとともにエキシマーの発光強度が上昇し、クレイ内濃縮されていることが分かる。

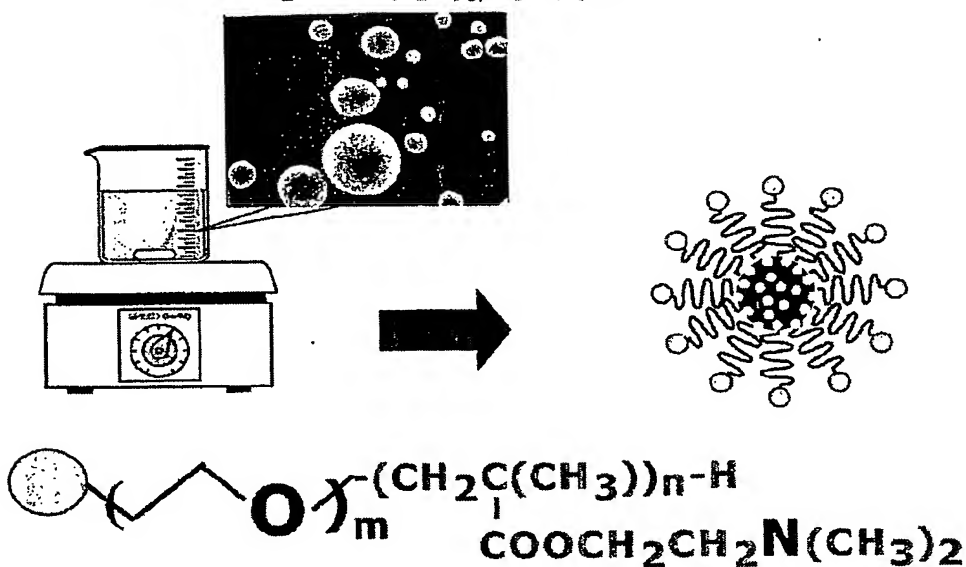
【図 4】 クレイ粒子と PEG/PAMA ブロック共重合体との複合体への CdSe/ZnS 型半導体ナノ粒子の吸着の様子 (a)、クレイ粒子に CdSe/ZnS 型半導体ナノ粒子を吸着させると発光強度は極端に低下する (b) のに対し、複合体では極めて強い発光挙動が見られた。

【書類名】図面

【図 1】

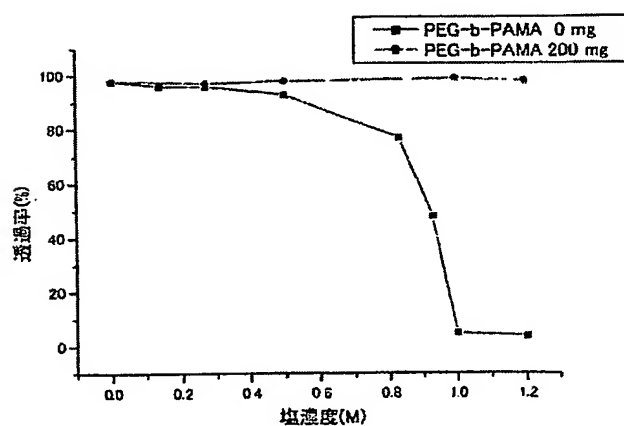
図面代用写真(カラー)

PEG/ポリアミンによる多孔質ナノ粒子の分散安定化



【図 2】

図面代用写真(カラー)



【図 3】

図面代用写真(カラー)

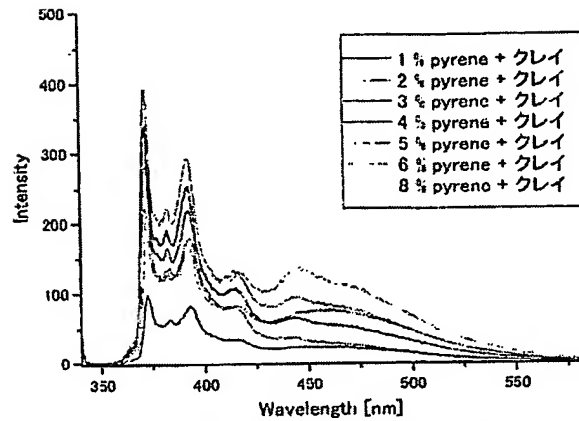


Fig.3 Fluorescence spectra
(EX = 333 nm)

【図 4】

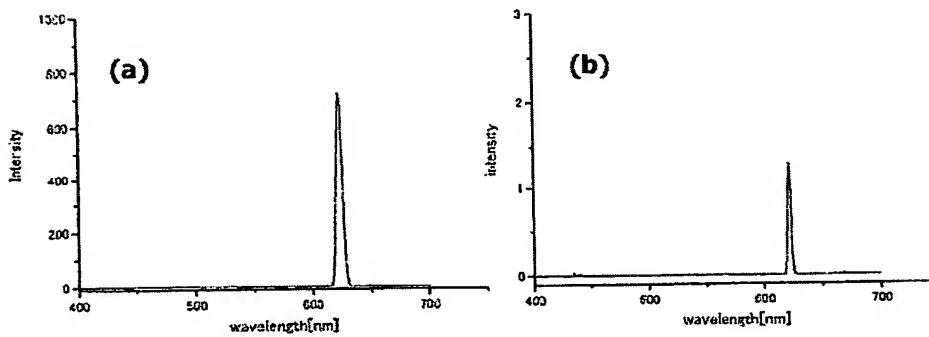


Fig.4 リン酸バッファー中におけるCdSe粒子担持クレイ-PEG/PAMA複合体(a)とCdSe粒子担持クレイ(b)の蛍光スペクトル

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

高度に分散安定化した多孔質粒子・高分子複合体の調製と生理活性物質の徐放、染料／発光体の安定担持、高性能吸着剤の提供

【解決手段】 シリカやクレイ等の粒子にポリエチレングリコールを含む重合体を配位させることにより分散安定化を達成させることができる。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-293242
受付番号	20301290187
書類名	特許願
担当官	駒崎 利徳 8640
作成日	平成15年11月26日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	597059085
【住所又は居所】	茨城県守谷市けやき台3-5-17
【氏名又は名称】	長崎 幸夫

【書類名】	出願人名義変更届
【提出日】	平成16年 7月 8日
【あて先】	特許庁長官殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2003-293242
【承継人】	
【住所又は居所】	東京都新宿区神楽坂 1 丁目 3 番地
【氏名又は名称】	学校法人東京理科大学
【承継人代理人】	
【識別番号】	100060782
【弁理士】	
【氏名又は名称】	小田島 平吉
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	019666
【納付金額】	4,200円
【その他】	譲渡証書及び委任状は同日付手続補足書により提出。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-293242
受付番号	50401151784
書類名	出願人名義変更届
担当官	雨宮 正明 7743
作成日	平成 16 年 8 月 11 日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】	000125370
【住所又は居所】	東京都新宿区神楽坂 1-3
【氏名又は名称】	学校法人東京理科大学

【承継人代理人】

申請人

【識別番号】	100060782
【住所又は居所】	東京都港区赤坂 1-9-15 日本自転車会館内
【氏名又は名称】	小田島 平吉

特願 2 0 0 3 - 2 9 3 2 4 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 9 7 0 5 9 0 8 5]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 7 月 7 日

[変更理由]

住所変更

住 所

茨城県守谷市けやき台 3 - 5 - 1 7

氏 名

長崎 幸夫

特願 2003-293242

出願人履歴情報

識別番号 [000125370]

1. 変更年月日	2001年 2月20日
[変更理由]	名称変更
住所	東京都新宿区神楽坂1-3
氏名	学校法人東京理科大学

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.